

## اثر پلی مورفسم Pro12Ala ژن PPAR $\gamma$ بر روی اووسیت ها و میزان باروری در تکنیک IVF

مهدی سهرمانی<sup>۱</sup>، ابراهیم سخی نیا<sup>۲</sup>، لعلیا فرزندی<sup>۳</sup>، رضا نجفی پور<sup>۴</sup>، وحیده شهنازی<sup>۵</sup>، امیر مهدی زاده<sup>۶</sup>، مقصود شاکر<sup>۷</sup>، مسعود دارابی<sup>۸</sup>

محمد نوری<sup>۹</sup>

۱. استادیار بیوشیمی، مرکز تحقیقات سلولی و ملکولی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی قزوین
۲. استادیار ژنتیک، مرکز تحقیقات کاربردی دارویی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تبریز
۳. دانشیار بیماری های زنان و زایمان، مرکز تحقیقات بهداشت باروری زنان، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تبریز
۴. استادیار ژنتیک، مرکز تحقیقات سلولی و ملکولی دانشگاه علوم پزشکی قزوین
۵. کارشناس ارشد آزمایشگاه، مرکز تحقیقات بهداشت باروری زنان
۶. کارشناس ارشد بیوشیمی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز
۷. کارشناس علوم آزمایشگاهی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز
۸. استادیار بیوشیمی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تبریز
۹. دانشیار بیوشیمی، مرکز تحقیقات کاربردی دارویی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تبریز

### چکیده

**زمینه و هدف:** نازایی یک اختلال چند فاکتوری می باشد. از میان این عوامل، ژن PPAR $\gamma$  (Peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$ ) را می توان نام برد که نقش مهمی در باروری زنان و نمو جنینی دارند که هم چنین ممکن است در موفقیت تکنیک های کمک باروری نیز موثر باشد. هدف از این مطالعه بررسی اثرات پلی مورفسم Pro12Ala ژن PPAR $\gamma$  بر روی اووسیت و میزان باروری در زنان کاندید IVF بود.

**مواد و روش کار:** در این مطالعه توصیفی - مقطعی، از ۹۸ بیماری که به بیمارستان الزهراهای تبریز مراجعه کرده بودند نمونه خون جمع آوری گردید. بررسی نوع پلی مورفسم نمونه ها توسط تکنیک چند شکلی طول قطعه محدود (PCR-RFLP) تعیین ژنوتیپ گردید. از آنالیزهای Multivariate برای بررسی ارتباط مستقل بین تعداد تخمک های بالغ و تعداد تخمک های بارور شده و نوع پلی مورفسم ژن PPAR $\gamma$  استفاده شد.

**یافته ها:** آنالیزهای همبستگی نشان داد که یک ارتباط معکوس معنی دار بین سن زنان و تعداد تخمک های بالغ ( $p=0/001$ ) و میزان تخمک های بارور شده ( $p=0/015$ ) وجود دارد. نسبت باروری به صورت معنی داری در حاملین آلل جهش یافته نسبت به ژنوتیپ هموزیگوت نرمال پلی مورفسم Pro12Ala افزایش داشت ( $p=0/036$ ).

**نتیجه گیری:** این مطالعه نشان داد پلی مورفسم Pro12Ala ژن PPAR $\gamma$  نقش مهمی به عنوان یک عامل مستقل در میزان لقاح خارج رحمی (IVF) و هم چنین احتمالا در میزان باروری زنان دارد.

**کلیدواژه ها:** لقاح خارج رحمی، PPAR، پلی مورفسم

### مقدمه

حدود ۱۰ تا ۱۵ درصد زوج ها در سنین باروری به خصوص در زنان نازا هستند<sup>۱</sup>. همزمان با ظهور فناوری لقاح خارج رحمی (IVF) در سال ۱۹۷۸ امکان ناباروری برخی از زوج هایی که به هر دلیلی دارای گامت بوده ولی از داشتن فرزند محروم بودند فراهم شد. لقاح خارج رحمی روشی از کمک باروری است که امکان لقاح اسپرم و تخمک زوج متقاضی برای درمان ناباروری را در شرایط آزمایشگاهی فراهم می نماید<sup>۲</sup>. یک فاکتور مهم در درمان موفق توسط IVF، میزان بلوغ تخمک و میزان باروری تخمک ها توسط اسپرم می باشد<sup>۳</sup>.

مطالعات مختلف نشان داده که عوامل مختلفی در این پروسه نقش دارند که یکی از این عوامل نقش ژن ها می باشد<sup>۴</sup>. یکی از این ژن ها که بسیار اهمیت دارد ژن PPAR $\gamma$  (Peroxisome Proliferative-Activated Receptor  $\gamma$ ) می باشد که در سال ۱۹۹۰ شناسایی شد<sup>۵</sup>. ژن PPAR $\gamma$  در ناحیه ۲۵ بازوی کوتاه کروموزوم شماره ۳ قرار دارد و حاوی ۹ اگزون می باشد و اندازه آن بیش از ۱۰۰ کیلو باز است<sup>۶</sup>. PPAR جزو گروهی از رستورهای داخل سلولی (هسته ای) می باشد که نقش مهمی در تنظیم

متابولیسم گلوکز و لیپیدها و هم چنین در تمایز سلولی دارد. PPAR دارای چندین زیر گروه می باشد شامل انواع  $\alpha$ ،  $\beta/\delta$  و نوع  $\gamma$ . PPAR $\gamma$  در قسمت های مختلف از سیستم تولید مثل مانند تخمدان، رحم و بیضه ها بیان می شوند<sup>۷</sup>. PPAR $\gamma$  میزان حساسیت انسولینی را افزایش داده و باعث کاهش میزان گلوکز خون در افراد دیابتی تیپ دو می گردد<sup>۸-۷</sup>. هر چند ارتباط بین PPAR $\gamma$  و ناباروری متناقض می باشد<sup>۱۱</sup>. موتاسیون های مختلفی در مورد ژن PPAR $\gamma$  وجود دارد که اثرات منفی بر روی باروری در خانم ها می گذارد<sup>۹</sup>. مطالعات انسانی نشان داده که حداقل ۷ نوع پلی مورفسم در مورد ژن PPAR $\gamma$  وجود دارد. یکی از پلی مورفسم هایی که در مورد ژن PPAR $\gamma$  گزارش شده Pro12Ala (rs1801282) می باشد. این پلی مورفسم یک موتاسیون جانشینی نوکلئوتیدی C به G می باشد که باعث جایگزین شدن اسید آمینه آلانین در کدون ۱۲ به جای پرولین می گردد<sup>۱۲، ۱۳</sup>. علاوه بر آن ارتباط مثبتی بین پلی مورفسم Pro12Ala با Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) وجود دارد<sup>۱۴، ۱۳، ۱۶</sup>. به نظر می رسد که پلی مورفسم Pro12Ala در ژن PPAR $\gamma$  می تواند باعث تعدیل مقاومت انسولینی در زنان